

Adam Wysokiński, Iwona Kłoszewska

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych

# Wilazodon — nowy wielofunkcyjny lek przeciwdepresyjny

*Vilazodone — a new multifunctional antidepressant*

## Abstract

Vilazodone is a new multifunctional antidepressive agent. Its mechanism of action includes inhibition of serotonin reuptake and partial agonism at the 5-HT<sub>1A</sub> serotonergic autoreceptor. Because of this, it increases serotonin concentration in the synaptic gap more than classic serotonin reuptake inhibitors. Slow dose titration up to the maximum and therapeutic dose of 40 mg/day is required. Vilazodone has to be taken with food, its blood level may be reduced by 50% otherwise. It is metabolized in the liver, mainly by CYP3A4. Two randomized, double blind clinical trials demonstrated its efficacy against placebo in short-term (8 weeks) treatment of major depression. Long-term efficacy was evaluated only in an open study. Safety profile does not differ from the one observed for other serotonergic antidepressants. The most commonly observed adverse events are nausea, diarrhea, and headaches. Currently available data do not indicate that vilazodone is superior to other antidepressants.

*Psychiatry 2013; 10, 2: 72-75***key words:** depressive disorder, vilazodone, antidepressive agents

## Wstęp

Konieczność poszukiwania nowych substancji przeciwdepresyjnych o złożonym mechanizmie działania wynika przede wszystkim z dużego rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych oraz ich wpływu na funkcjonowanie zawodowe oraz generowane koszty leczenia. Częstość występowania zaburzeń depresyjnych (w tym dystymii i zaburzeń adaptacyjnych) na terenie Europy wynosi ponad 8,5% i jest istotnie większa u kobiet (10%) [1]. Nawrotowość zaburzeń depresyjnych może wynosić do 85% [2]. Szacuje się, że w Wielkiej Brytanii pośrednie i bezpośrednie koszty generowane poprzez konieczność leczenia i utratę produktywności sięgają kwoty 9 miliardów funtów [3]. Standardem leczenia zaburzeń depresyjnych pozostają selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*). Wśród tej grupy leków szczególnie

wyróżniają się escitalopram i sertralina, przewyższające (w niewielkim stopniu) skutecznością i bezpieczeństwem inne leki przeciwdepresyjne drugiej generacji [4].

Wilazodon (nazwa handlowa Viibryd) jest nowym lekiem przeciwdepresyjnym [5]. W 2011 roku lek ten został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych w leczeniu zaburzeń depresyjnych u dorosłych. Podobnie jak trazodon [6], jest to lek o działaniu wielofunkcyjnym. Lek wielofunkcyjny definiuje się jako mający więcej niż jeden mechanizm działania, o ile dodatkowe mechanizmy nie odpowiadają za działania niepożądane występujące podczas stosowania terapeutycznych dawek leku (dlatego trócykliczne leki przeciwdepresyjne nie są zaliczane do leków wielofunkcyjnych) [7]. Celem niniejszej publikacji jest podsumowanie dostępnych danych na temat wilazodonu — nowego wielofunkcyjnego leku przeciwdepresyjnego. W tym celu dokonano przeglądu piśmiennictwa zawartego w bazie danych Medline/PubMed. Użyto następujących słów kluczowych: vilazodone („vilazodon”) oraz „EMD 68843” (kod badawczy substancji). Znalezione w ten sposób 36 pozycji piśmiennictwa, które przeanalizowano pod kątem przedstawianego problemu badawczego.

## Adres do korespondencji:

dr n. med. Adam Wysokiński  
Centralny Szpital Kliniczny w Łodzi  
Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego  
i Zaburzeń Psychotycznych  
ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź  
tel.: 42 675 73 72, faks: 42 675 77 29  
e-mail: adam.wysokinski@gmail.com

### Właściwości farmakologiczne wilazodonu

Pod względem chemicznym wilazodon jest pochodną piperazyny: 5-(4-[4-(5-cyjano-1H-indolo-3-yl)butylo]piperazyno-1-yl)benzofurano-2-karboksyamid [8]. Pierwsze publikacje na temat tej substancji pojawiły się w roku 1997 [9]. Opisano wówczas jej działanie agonistyczne wobec presynaptycznych receptorów 5-HT<sub>1A</sub>. Mechanizm działania wilazodonu obejmuje hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny (SERT; IC<sub>50</sub> = 0,5 nM) oraz częściowe działanie agonistyczne wobec hamującego syntezę i sekrecję serotoniny autoreceptora 5-HT<sub>1A</sub> (IC<sub>50</sub> = 0,2 nM; IA = ~60–70%) [10]. Co prawda, częściowy agonizm wobec receptora presynaptycznego 5-HT<sub>1A</sub> powoduje jego aktywację, ale jednocześnie blokuje wpływ pełnego agonisty tego receptora (serotoniny) i w ten sposób osłabia hamujące sprzężenie zwrotne pomiędzy szczeliną synaptyczną i zakończeniem presynaptycznym [11]. Ten podwójny mechanizm działania, określany przez niektórych autorów mianem SPARI (*serotonin partial agonist reuptake inhibitor*), pozwala zwiększać stężenie serotoniny w szczelinie synaptycznej w stopniu większym niż w przypadku klasycznych leków z grupy SSRI. Być może pozwala to przyspieszyć działanie przeciwdepresyjne leku. Wilazodon nie posiada istotnej klinicznie aktywności wobec transportera dopaminy i noradrenaliny oraz innych receptorów [12].

Mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T<sub>max</sub>) wynosi 4 do 5 godzin. Stan stacjonarny jest osiągany po 3 dniach przyjmowania leku. Metabolizm wilazodonu zachodzi głównie w wątrobie, za pośrednictwem cytochromu CYP3A4, w mniejszym stopniu CYP2C19 i CYP2D6. W procesie tym prawdopodobnie uczestniczy również karboksylesteraza. Wilazodon może być słabym inhibitorem CYP2C8. Metabolity wilazodonu nie mają aktywności klinicznej. We krwi wilazodon wiąże się białkami w 96–99%. Po podaniu drogą doustną wraz z pokarmem biodostępność wynosi 72%. Po przyjęciu leku na czczo stężenie leku we krwi może być mniejsze nawet o 50% i dlatego zaleca się przyjmowanie leku po posiłku. Czas półtrwania leku (T<sub>1/2</sub>) wynosi około 25 godzin [13].

Wilazodon jest dostępny w tabletkach 10 mg, 20 mg i 40 mg. Zalecana dawka dobową to 40 mg. Leczenie rozpoczyna się od dawki 10 mg/dobę przez 7 dni, a następnie 20 mg/dobę przez kolejne 7 dni. Ma to na celu zmniejszyć ryzyko wystąpienia uciążliwych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Maksymalna dawka dobową to 40 mg [14, 15]. Nie jest konieczne modyfikowanie dawki u pacjentów z niewydolnością nerek oraz u chorych z niewydolnością wątroby w stopniu łagodnym do umiarkowanego. Bezpieczeństwo leku nie było badane u osób z ciężką niewydolnością

wątroby. Nie ma konieczności modyfikowania dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku. Brak jest danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności wilazodonu u dzieci i młodzieży. W przypadku stosowania wilazodonu wraz z silnymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, antybiotyki makrolidowe, azole przeciwgrzybicze) dawkę wilazodonu należy obniżyć do 20 mg/dobę [16]. Przeciwwskazane jest łączenie wilazodonu z inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO). Nagłe przerwanie leczenia może wywołać typowe dla innych serotoninerгіcznych leków przeciwdepresyjnych objawy odstawienne. Podobnie jak w przypadku innych leków serotoninerгіcznych, jednoczesne stosowanie w niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi zwiększa ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego, zaś z antykoagulantami (np. warfaryną) — wydłuża czas krwawienia.

Wilazodon zaliczany jest do leków kategorii C, w części badań na zwierzętach stwierdzono występowanie wad rozwojowych w przypadku ekspozycji na wilazodon. Nie wiadomo, czy lek jest wydzielany z mlekiem ludzi, stwierdzono obecność wilazodonu w mleku szczurów.

### Zastosowanie kliniczne wilazodonu

Skuteczność wilazodonu w leczeniu zaburzeń depresyjnych była przedmiotem kilku badań fazy II i 3 badań fazy III. Skuteczność krótkoterminową oceniono w dwóch kluczowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach fazy III [14, 15]. W obu badaniach wilazodon stosowano w dawce 40 mg/dobę. Do badań włączano osoby dorosłe (odpowiednio n = 463 i 397) z rozpoznaniem zaburzenia depresyjnego (epizod depresji lub zaburzenia depresyjne nawracające), w epizodzie depresji trwającym co najmniej 4 tygodnie, ale nie dłużej niż 2 lata, u których punktacja w skali depresji *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (HDRS, *Hamilton Depression Rating Scale*) wynosiła co najmniej 17 punktów. Kryteriami wykluczającymi były inne poważne choroby psychiatryczne, brak dostatecznej odpowiedzi na dwa wcześniej stosowane leki przeciwdepresyjne, poważne choroby somatyczne oraz ciąża lub karmienie piersią. Dawkę leku zwiększano zgodnie z zaleceniem producenta, lek podawano rano z posiłkiem. Ocenę działania przeciwdepresyjnego prowadzono przy użyciu skali *Montgomery Asberg* (MADR, *Montgomery Asberg Depression Rating Scale*). Zmiana punktacji w skali MADRS wynosiła –13,2 dla badania [14] oraz –12,8 dla badania [15], dla placebo wartości te wynosiły odpowiednio –10,8 i –9,6. Wielkość efektu była mała (odpowiednio 0,23 i 0,30). Analiza danych połączonych z obu badań wykazała, że odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (redukcja punktacji w skali MADRS

o  $\geq 50\%$ ) wynosiła 42,2% dla wilazodonu i 29,2% dla placebo, co odpowiada wartości NNT (number needed to treat) równej 8. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję (redukcja punktacji w skali MADRS do  $< 10$  punktów) wynosił 25,4% dla wilazodonu i 18,1% dla placebo (NNT = 14). Ocena długoterminowej skuteczności wilazodonu została przeprowadzona przez Robinson i wsp. [17]. W trwającym rok otwartym badaniu bezpieczeństwa uczestniczyło 599 dorosłych pacjentów. Kryteria włączenia i wykluczające z badania były zbliżone do przedstawionych powyżej. Wilazodon stosowano w dawce 40 mg/dobę. Średnia punktacja w skali MADRS na początku badania wynosiła 29,9 punktów, 11,4 w 8. tygodniu oraz 7,1 w 52. tygodniu.

### **Bezpieczeństwo stosowania wilazodonu**

Dane na temat bezpieczeństwa wilazodonu pochodzą z 24 badań fazy I, 5 badań fazy II oraz 3 badań fazy III, wszystkie były prowadzone z udziałem osób dorosłych i obejmowały łącznie 2898 pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę wilazodonu [18]. W badaniach klinicznych wilazodonu działania niepożądane występowały u 80% pacjentów (w porównaniu z 63,7% w grupie otrzymującej placebo) [15]. Większość działań niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Podobnie jak w przypadku innych serotonergicznym leków przeciwdepresyjnych, najczęstszymi działaniami niepożądanymi były objawy ze strony przewodu pokarmowego (biegunki, nudności; odpowiednio 23–30% i 18–26%) oraz bóle głowy (~12%) [14, 15]. Robinson i wsp. opisali częstość występowania działań niepożądanych podczas trwającego rok otwartego badania klinicznego wilazodonu [17]. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u ponad 90% pacjentów. Dwadzieścia procent pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Najczęstszymi były biegunki (35,7%), nudności (31,6%), bóle głowy (20,0%). Nie odnotowano nasilenia dysfunkcji seksualnych, a nawet stwierdzono poprawę w sprawności seksualnej [14]. Częstość występowania dysfunkcji seksualnych (gł. spadek libido) była jednak istotnie większa w grupie otrzymującej wilazodon.

Stosowanie wilazodonu nie powoduje zmian w parametrach laboratoryjnych krwi, nie wpływa istotnie na parametry życiowe i nie powoduje wydłużenia odstępu QTc [19]. Zwiększenie masy ciała lub apetytu wystąpiło odpowiednio u 9,5% i 9,0% pacjentów [17], przy czym średnia zmiana masy ciała wynosiła +0,16 kg w porównaniu z +0,18 kg dla placebo, a odsetek pacjentów u których doszło do przyrostu masy ciała  $\geq 7\%$  wynosił 0,9% dla wilazodonu i 1,2% dla placebo. Częściej obserwowano spadek masy ciała o  $\geq 7\%$  (odpowiednio 1,4% i 1,4%) pacjentów [18].

### **Wnioski**

Wilazodon jest nowym lekiem przeciwdepresyjnym o szczególnym mechanizmie działania, łączącym hamowanie wychwyty zwrotnego serotoniny z częściowym agonizmem wobec receptora 5-HT<sub>1A</sub>. Wykazano, że wilazodon jest skuteczniejszy od placebo w leczeniu zaburzeń depresyjnych, a jego profil bezpieczeństwa nie odbiega od typowego dla innych leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI. Dostępne dane kliniczne nie wskazują, aby lek ten przewyższał stosowane obecnie leki przeciwdepresyjne.

Postawiono hipotezę, iż w porównaniu z lekami z grupy SSRI wilazodon ze względu na częściowy agonizm wobec receptora 5-HT<sub>1A</sub> będzie szybciej powodował poprawę stanu klinicznego oraz rzadziej powodował dysfunkcję seksualną. Jednakże, obecnie dostępne dowody nie potwierdzają żadnego z tych założeń.

Zaburzenia depresyjne to jedyne wskazanie kliniczne w jakim badano skuteczność i bezpieczeństwo wilazodonu. Ponieważ agonizm wobec receptora 5-HT<sub>1A</sub> warunkuje przeciwlękowe właściwości buspironu, uważa się, że ten sam mechanizm może odpowiadać za anksjolityczne działanie wilazodonu. Ponownie, brakuje danych potwierdzających tę hipotezę.

Istotną wadą wilazodonu jest konieczność stopniowego zwiększania dawki leku oraz wymóg przyjmowania go wraz z pokarmem dla zapewnienia odpowiedniego stężenia leku we krwi. Ponadto, wilazodon nie był badany w randomizowanych badaniach klinicznych trwających ponad 8 tygodni, dlatego też nie dysponujemy mocnymi danymi potwierdzającymi skuteczność leku w długoterminowym leczeniu.

Warto wspomnieć, że prowadzone są obecnie badania innych wielofunkcyjnych leków przeciwdepresyjnych. Najbardziej zaawansowane i obiecujące są wyniki badań wortioksetyny i tedatioksetyny. Wортиoksetyna jest lekiem blokującym wychwyt zwrotnego serotoniny, agonistą receptorów 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>1B</sub> oraz antagonistą receptorów 5-HT<sub>3A</sub> i 5-HT<sub>7</sub>. Wyniki badań klinicznych potwierdzają jej skuteczność przeciwdepresyjną, zaś profil bezpieczeństwa ma być lepszy niż dla wenlafaksyny [20]. Z kolei tedatioksetyna jest potrójnym inhibitorem wychwyty zwrotnego (5-HT > NA > DA) oraz antagonistą receptorów 5-HT<sub>2C</sub> i 5-HT<sub>3</sub>. Niestety, ze względu na fakt, że programy badawcze tych leków zostały opracowane pod kątem mniej restrykcyjnych (a więc wymagających mniejszego nakładu kosztów) wytycznych Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), leki te najprawdopodobniej nie będą dostępne w krajach podlegających Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*), w tym w Polsce.

**Streszczenie**

Wilazodon jest nowym wielofunkcyjnym lekiem przeciwdepresyjnym. Mechanizm działania wilazodonu opiera się na hamowaniu wychwytu zwrotnego serotoniny, jest on również częściowym agonistą autoreceptora serotoninowego 5-HT<sub>1A</sub>. W ten sposób lek ten zwiększa stężenie serotoniny w szczelinie synaptycznej w większym stopniu niż klasyczne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny. Konieczne jest stopniowe zwiększanie dawki leku, do dawki maksymalnej i terapeutycznej wynoszącej 40 mg/dobę. Lek powinien być przyjmowany z pokarmem, w przeciwnym wypadku jego stężenie we krwi może ulec obniżeniu nawet o 50%. Wilazodon jest metabolizowany w wątrobie głównie przez cytochrom CYP3A4. Dwa randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badania kliniczne potwierdzają przewagę wilazodonu w dawce 40 mg/dobę nad placebo w krótkoterminowym (8. tygodniu) leczeniu depresji. Skuteczność długoterminowa była oceniana jedynie w badaniu otwartym. Profil bezpieczeństwa leku nie różni się istotnie od innych serotoninergicznych leków przeciwdepresyjnych. Do głównych działań niepożądanych należą nudności, biegunki i bóle głowy. Dostępne dane nie wskazują na to, aby wilazodon pod jakimkolwiek względem istotnie przewyższał aktualnie dostępne leki.

**Psychiatria 2013; 10, 2: 72–75**

**słowa kluczowe:** zaburzenia depresyjne, wilazodon, środki przeciwdepresyjne

**Piśmiennictwo**

1. Ayuso-Mateos J.L., Vazquez-Barquero J.L., Dowrick C. i wsp. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br. J. Psychiatry* 2001; 179: 308–316.
2. Mueller T.I., Leon A.C., Keller M.B. i wsp. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 1000–1006.
3. Thomas C.M., Morris S. Cost of depression among adults in England in 2000. *Br. J. Psychiatry* 2003; 183: 514–519.
4. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. i wsp. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 746–758.
5. Frampton J.E. Vilazodone: in major depressive disorder. *CNS Drugs* 2011; 25: 615–627.
6. Jarema M., Dudek D., Landowski J., Heitzman J., Rabe-Jablonska J., Rybakowski J. Trazodon — the antidepressant: mechanism of action and its position in the treatment of depression. *Psychiatr. Pol.* 2011; 45: 611–625.
7. Stahl S.M. Multifunctional drugs: a novel concept for psychopharmacology. *CNS Spectr.* 2009; 14: 71–73.
8. Heinrich T., Bottcher H., Schiemann K. i wsp. Dual 5-HT<sub>1A</sub> agonists and 5-HT re-uptake inhibitors by combination of indole-butyl-amine and chromenonyl-piperazine structural elements in a single molecular entity. *Bioorg. Med. Chem.* 2004; 12: 4843–4852.
9. Bartoszyk G.D., Hegenbart R., Ziegler H. EMD 68843, a serotonin reuptake inhibitor with selective presynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonistic properties. *Eur. J. Pharmacol.* 1997; 322: 147–153.
10. Page M.E., Cryan J.F., Sullivan A. i wsp. Behavioral and neurochemical effects of 5-(4-[4-(5-Cyano-3-indolyl)-butyl]-1-piperazinyl)-benzofuran-2-carboxamide (EMD 68843): a combined selective inhibitor of serotonin reuptake and 5-hydroxytryptamine(1A) receptor partial agonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 302: 1220–1227.
11. Arborelius L., Linner L., Wallsten C., Ahlenius S., Svensson T.H. Partial 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist properties of (-)-pindolol in combination with citalopram on serotonergic dorsal raphe cell firing in vivo. *Psychopharmacology (Berl.)* 2000; 151: 77–84.
12. Hughes Z.A., Starr K.R., Langmead C.J. i wsp. Neurochemical evaluation of the novel 5-HT<sub>1A</sub> receptor partial agonist/serotonin reuptake inhibitor, vilazodone. *Eur. J. Pharmacol.* 2005; 510.
13. Forest Pharmaceuticals, Inc. Viibryd (Vilazodone) Prescribing Information. 2011. [http://www.frx.com/pi/viibryd\\_pi.pdf](http://www.frx.com/pi/viibryd_pi.pdf); 18.08.2012.
14. Khan A., Cutler A.J., Kajdasz D.K. i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week study of vilazodone, a serotonergic agent for the treatment of major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2011; 72: 441–447.
15. Rickels K., Athanasiou M., Robinson D.S., Gibertini M., Whalen H., Reed C.R. Evidence for efficacy and tolerability of vilazodone in the treatment of major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 2009; 70: 326–333.
16. Spina E., Trifiro G., Caraci F. Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. *CNS Drugs* 2012; 26: 39–67.
17. Robinson D.S., Kajdasz D.K., Gallipoli S., Whalen H., Wamil A., Reed C.R. A 1-year, open-label study assessing the safety and tolerability of vilazodone in patients with major depressive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2011; 31: 643–646.
18. Citrome L. Vilazodone for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant — what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int. J. Clin. Pract.* 2012; 66: 356–368.
19. Owen R.T. Vilazodone: a new treatment option for major depressive disorder. *Drugs Today (Barc.)* 2011; 47: 531–537.
20. Alvarez E., Perez V., Dragheim M., Loft H., Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2012; 15: 589–600.